

KLİNİK ÖRNEKLERDEN İZOLE EDİLEN PSEUDOMONAS KÖKENLERİNİN ANTİBİYOTİK DİRENCİ

Berna GÜLTEKİN, Mete EYİĞÖR, Neriman AYDIN

Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, AYDIN

ÖZET

Pseudomonas kökenleri yüksek mortalite ve morbidite ile seyreden infeksiyonlara neden olmaktadır. Bu infeksiyonlarda erken ve etkin antibiyotiklerle tedaviye başlanması önem taşımaktadır. Antibiyotik direnç durumları bölgelere ve hastanelere göre değişiklikler gösterdiğinden her hastanede mikroorganizmaların antibiyotik direncinin izlenmesi ve ampirik tedavide bu verilerden faydalanılması gerekmektedir. Bu çalışmada hastanemizde klinik örneklerden izole edilen *Pseudomonas* kökenlerinin antibiyotik direnç durumunun belirlenmesi amaçlanmıştır. Ocak 2002 ile Aralık 2003 arasında Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı Laboratuvarında çeşitli klinik örneklerden izole edilen 87 *Pseudomonas* spp. kökeninin çeşitli antibiyotiklere direnç durumu incelenmiştir. Kirby-Bauer disk difüzyon yöntemi ile gentamisine % 14, seftazidime % 18, piperasiline % 18, siprofloksasine % 7, aztreonama % 13, netilmisine % 10, tobramisine % 3, amikasin % 2, imipenem % 11 oranında direnç saptanmıştır. Sonuç olarak *Pseudomonas* kökenlerinin amikasin, tobramisin ve siprofloksasine daha düşük oranda direnç gösterdiği belirlenmiştir. Hastanemizde ampirik tedavi planlanırken bu sonuçların dikkate alınması uygun olacaktır.

Anahtar sözcükler: antibiyotik direnci, *Pseudomonas* spp.

SUMMARY

The Antibiotic Resistance of *Pseudomonas* spp. Isolated from Clinical Specimens

Infections with Pseudomonas species have high morbidity and mortality rates. Prompt and effective antibiotherapy is very important in treating these infections. The aim of the this study was to detect the antibiotic resistance of Pseudomonas strains isolated from various clinical specimens in our region. The antimicrobial susceptibility of 87 Pseudomonas strains isolated between January 2002 and December 2003 in the Department of Microbiology and Clinical Microbiology at Medical Faculty of Adnan Menderes University were determined by Kirby-Bauer disk diffusion method. Of Pseudomonas strains, 14 % were found to be resistant to gentamicin, 18 % to ceftazidime, 18 % to piperacillin, 7 % to ciprofloxacin, 13 % to aztreonam, 10 % to netilmicin, 3 % to tobramycin, 2 % to amikacin, 11 % to imipenem. Our results indicate that Pseudomonas strains in our hospital have lower resistance to amikacin, tobramycin and ciprofloxacin than other antibiotics. This should be taken into consideration when empirical therapy is planned by the clinicians in our hospital.

Key words: antibiotic resistance, *Pseudomonas* spp.

Yazışma adresi: Berna Gültekin. Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, AYDIN

Tel.: (0256) 212 00 20/415-294

e-posta: gultekinberna@hotmail.com

Alındığı tarih: 16.09.2003, revizyon kabulü: 05.01.2004

GİRİŞ

Nonfermentatif Gram negatif çomaklar, en zor koşullarda bile üreyebilen, nemli ortamlardan kaynaklanan ve hastalık yapma özellikleri bakımından çeşitlilik gösteren bakterilerdir^(8,10). Nonfermentatif grup içinde hastane infeksiyonu etkeni olarak en sık *Pseudomonas aeruginosa* izole edilmektedir^(7,21). *Pseudomonas aeruginosa* nemli ortamlarda kolaylıkla canlılığını sürdürebilmekte, hastane infeksiyonlarında etken olabilmekte, özellikle üriner sistem, solunum sistemi, yara,yanıklarda, dış kulak yolunda ve gözde infeksiyona neden olmaktadır⁽⁸⁾.

Pseudomonas aeruginosa birçok antibiyotiğe yüksek oranda direnç göstermekte ve bu nedenle etken olduğu infeksiyonların tedavisinde güçlüklerle karşılaşmaktadır^(1,15).

Antibiyotik direnci hastaneden hastaneye hatta servisten servise değişebilmekte, bu nedenle her hastanede mikroorganizmaların antibiyotik direncinin izlenmesi ve özellikle ampirik tedavinin belirlenmesinde direnç oranlarının göz önünde tutulması gerekmektedir⁽¹⁾. Bu çalışmada hastanemizde yatan ve polikliniklere başvuran hastaların çeşitli klinik örneklerinden izole edilen ve infeksiyon etkeni olduğu düşünülen *Pseudomonas* kökenlerinin çeşitli antibiyotiklere direncinin belirlenmesi amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Ocak 2002 ile Aralık 2003 tarihleri arasında Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı Laboratuvarında çeşitli klinik örneklerden izole edilen 87 *Pseudomonas* kökeninin antibiyotiklere direnci geriye dönük olarak incelenmiştir. Aynı hastada farklı örneklerden benzer özellikleri gösteren kökenlerin izole edilmesi durumunda bu kökenlerin sadece biri çalışmaya alınmıştır. Bakterilerin tanımlanmasında klasik yöntemler kullanılmıştır⁽¹⁰⁾. Antibiyotik duyarlılık testleri Kirby-Bauer disk difüzyon yöntemi ile gentamisin, seftazidim, piperasilin, siprofloksasin, aztreonam, netilmisin, tobramisin, amikasin, imipenem diskleri (Becton Dickinson) kullanılarak uygulanmıştır. Antibiyotik seçiminde National Committee for Clinical Laboratory Standards (NCCLS) önerilerine uyulmuştur⁽¹³⁾. Kontrol kökeni olarak *Paeruginosa* ATCC 27853 kullanılmıştır.

BULGULAR

Pseudomonas kökenlerinin izole edildiği örneklerle göre dağılımı tablo 1’de sunulmuştur. *Pseudomonas* türleri en sık cerahat, idrar ve kan örneklerinden izole edilmiştir.

Tablo 1: *Pseudomonas* kökenlerinin izole edildiği örneklerle göre dağılımı.

Klinik örnek	Sayı	%
Cerahat	24	28
İdrar	23	26
Kan	14	16
Balgam	11	13
Diğer (trakeal aspirat,beyin omurilik sıvısı, periton sıvısı, komea sürüntüsü)	17	
Toplam	87	

Çalışmamızda *Pseudomonas* kökenlerinde piperasilin, seftazidim, gentamisin ve aztreonama diğer antibiyotiklerden daha yüksek oranda direnç saptanırken; amikasin, tobramisin ve siprofloksasine direnç oranları oldukça düşük bulunmuştur.

Tablo 2: *Pseudomonas* kökenlerinde antibiyotiklere direnç.

Antibiyotik	Kökenler		
	(n)	n	%
Piperasilin	(77)	14	18
Seftazidim	(62)	11	18
Aztreonam	(70)	9	13
İmipenem	(84)	9	11
Gentamisin	(85)	12	14
Tobramisin	(66)	2	3
Netilmisin	(50)	5	10
Amikasin	(65)	1	2
Siprofloksasin	(71)	5	7

*(n): Denenen köken sayısı, n: Dirençli köken sayısı, %: Dirençli köken oranı

TARTIŞMA

Pseudomonas aeruginosa nonfermentatif Gram negatif çomaklar içinde infeksiyonlara en sık neden olan etkidir. Değişik çalışmalarda, hastane infeksiyonlarının % 8-25’inden *P. aeruginosa*’nın sorumlu olduğu gösterilmiştir. Özellikle yoğun bakım ünitesi ve nütropenik hastaların izlendiği bölümlerde bu bakterinin etken olduğu hastane infeksiyonları ön plana çıkmaktadır^(1,15).

Pseudomonas infeksiyonlarının tedavisinde antipsö-domonal penisilinler, sefalosporinler, karbapenemler ve florokinolonların kullanılabileceği, ciddi infeksiyonların tedavisinde aminoglikozidlerin de eklenerek kombine tedavi planlanabileceği belirtilmektedir. Bu antimikrobikler ile tedavi sırasında da direnç ortaya çıkabilmekte ve tedavi başarısızlıklarına yol açabilmektedir⁽⁴⁾. *Pseudomonas aeruginosa* kökenlerinde uzun süreli tedavi sırasında antibiyotiklere direnç gelişebileceği, başlangıçta duyarlı bulunan kökenlerin tedavinin başlangıcından 3-4 gün sonra dirençli hale gelebileceği, bu nedenle tekrarlanan

kültürlerde aynı bakterinin izole edilmesi halinde antibiyogram yapılmasının uygun olacağı belirtilmektedir⁽¹³⁾.

Klinikte ciddi sorun yaratan *Enterobacter*, *Citrobacter*, *Serratia*, *Pseudomonas* türlerinin beta-laktamazları 'indüklenebilir' özelliktedir. Bu bakteriler antibiyotiklerin yokluğunda eser miktarda beta-laktamaz sentezlerken ortamda beta-laktam antibiyotikler bulunduğunda sentezledikleri beta-laktamaz seviyesi geçici olarak yükselmektedir. Bu durumda antibiyogramlarda zayıf indükleyici olan geniş spektrumlu sefalosporinler, üredopenisilinler ve aztreonama duyarlı bulunurlarsa da bu antibiyotiklerle tedavi sırasında beta-laktamızı indüklenebilir populasyon ölürken populasyonda bulunan dereprese mutantlar seçilip aşırı üreyebilir ve sonuç olarak tedavi başarısızlığı ortaya çıkabilir^(12, 17). Bu nedenle tekrarlanan kültürlerle direnç gelişimi izlenmelidir.

Pseudomonas infeksiyonlarında ilk tercih edilen sefalosporinlerden biri seftazidimdir. Çalışmamızda *Pseudomonas* kökenlerinde seftazidime direnç oranı % 18 bulunmuştur. Ülkemizde yapılan diğer çalışmalarda seftazidim direncinin % 15-55 arasında değiştiği görülmektedir (Tablo 3). Beta-laktam antibiyotiklerden piperasilin ve aztreonama sırasıyla % 18 ve % 13 oranında direnç saptanmıştır. Piperasilin direncinin % 10-54, aztreonam direncinin % 6-44 arasında olduğunu bildiren çalışmalar bulunmaktadır (Tablo 3). Beta-laktam antibiyotikler için saptadığımız direnç oranlarının diğer çalışmalarda saptanan oranların alt sınırlarına yakın olduğu görülmüştür. Çalışmamızda aztreonam direnci seftazidimden daha düşük bulunmuştur. Seftazidim direncinin aztreonamdan daha düşük ya da yüksek olduğunu bildiren çalışmalar bulunmaktadır. Tsakris ve ark.⁽¹⁹⁾ yaptıkları bir çalışmada seftazidime % 27, aztreonama % 24.4, seftazidime % 13; Shawar ve ark.⁽¹⁶⁾ aztreonama % 11.9, seftazidime % 11.1 oranında direnç saptamışlardır. Bulunan sonuçlar antibiyotik kullanım politikalarında değişiklik, direnç saptanmasında

kullanılan yöntem gibi faktörlere bağlı olarak farklılık gösterebilmektedir.

Pseudomonas infeksiyonlarının tedavisinde aminoglikozidler kombine tedavinin bir parçası olarak kullanılsalar da tek ilaç olarak kullanılmaları önerilmemektedir⁽¹¹⁾. *Pseudomonas* kökenlerinde sıkça tercih edilen bir aminoglikozid olan gentamisine % 14 oranında direnç saptanmıştır. Çeşitli çalışmalarda saptanan gentamisin direnci % 19-64 arasında değişmektedir (Tablo 3). Çalışmamızda amikasin direnci % 2 olarak bulunmuştur. Tüm antibiyotikler içinde en düşük direnç oranı amikasinine karşı saptanmıştır. Amikasin direncin % 1-37 arasında olduğunu bildiren çalışmalar bulunmaktadır (Tablo 3).

Çalışmamızda tobramisine % 3 ve netilmisine % 10 oranında direnç saptanmıştır. Bu iki antibiyotik için başka çalışmalarda bildirilen direnç oranlarımızdan daha yüksek olduğu görülmektedir (Tablo 3). Tsakris ve ark.⁽¹⁹⁾ amikasin için % 19.7, gentamisin için % 24.9 oranında direnç saptadıklarını bildirmişlerdir. Shawar ve ark.⁽¹⁶⁾ ise aminoglikozidler içinde en düşük direnci % 5.4 ile tobramisin için saptamışlar, bunu % 13.1 ile amikasin ve % 19.3 ile gentamisin izlediğini bildirmişlerdir. Aminoglikozid modifiye edici enzimlerin, hastane, bölge ve ülkelere göre değişiklik göstermesi nedeniyle çeşitli çalışmalarda farklı sonuçların alındığı belirtilmektedir⁽¹⁸⁾.

Florokinolonlar arasında yer alan ve tedavide sıkça tercih edilen siprofloksasin direnci çalışmamızda % 7 olarak bulunmuştur. *Pseudomonas* kökenlerinde çeşitli çalışmalarda bildirilen siprofloksasin direnci % 2-40 arasında değişmektedir (Tablo 3). Yurtdışından bildirilen bazı çalışmalarda siprofloksasine karşı % 21-23 oranları arasında direnç saptandığı bildirilmektedir^(3, 4, 16).

Karbapenemler bilinen en geniş spektrumlu beta-laktam antibiyotiklerdendir. Birçok beta-laktam antibiyotiği hidrolize

Tablo 3: Ülkemizde bazı çalışmalarda *Pseudomonas* kökenlerinde belirlenen antibiyotik direnç oranları (%).

Kaynak (no-yıl)	PIP	CAZ	ATM	IPM	CN	TOB	NET	AK	CIP
Koçoğlu ve ark (9-1996) ^a	25		6	0		26		1	2
Köroğlu ve ark (11-1999) ^a		29			39		26	15	
Yapar ve ark (22-2000) ^c		30	31	7				19	11
Demirci ve ark (6-2001) ^a	54	33	37	7	40			15	12
Cesur ve ark (5-2002) ^b		55		38					
Ayyıldız ve ark (2-2002) ^a	10	15	27	3	19			3	10
Özgenç ve ark (14-2002) ^a		23	44	18	64	57	42	27	40
Turgut ve ark (20-2002) ^c	49							37	19
Bu çalışma ^a	18	18	13	11	14	3	10	2	7

PIP: Piperasilin, CAZ: Seftazidim, ATM: Aztreonam, IPM: İmipenem, CN: Gentamisin, TOB: Tobramisin, NET: Netilmisin, AK: Amikasin, CIP: Siprofloksasin. Kesirli oranlar en yakın tam sayı olarak verilmiştir. Köken kaynakları: a: Çeşitli örnekler, b: Yatan hastalar, c: Yoğun bakım dışındaki bölümlerde hastane infeksiyonu etkeni.

edebilen enzimlerden etkilenmezler⁽¹²⁾. Çalışmamızda *Pseudomonas* kökenlerinin % 11'i imipeneme dirençli bulunmuştur. Çeşitli çalışmalarda *Pseudomonas* kökenlerinde bildirilen imipenem direnci % 0-38 arasında değişmektedir (Tablo 3). İmipeneme karşı Carmeli ve ark.⁽⁴⁾ % 13, Bouza ve ark.⁽³⁾ % 14 oranında direnç saptamışlardır.

Sonuç olarak *Pseudomonas* kökenlerinde test edilen antibiyotiklerden amikasin, tobramisin ve siprofloksasin direnç oranı en düşük bulunan antibiyotiklerdir. Antibiyogram sonuçları doğrultusunda etkili antibiyotiklerin doğru kullanımı ile *Pseudomonas* türlerinin etken olduğu infeksiyonların tedavisinde başarılı olunacağı düşünülmektedir.

KAYNAKLAR

1. Aydın K, Çaylan R, Köksal İ, Volkan S, Öksüz R: *Pseudomonas aeruginosa* suşlarının yıllara göre antibiyotik duyarlılığı, *Hastane İnfeksiyonları Derg* 2000;4:92.
2. Ayyıldız A, Kocazeybek B, Arıttürk S: Değişik klinik örneklerden izole edilen *Acinetobacter* ve *Pseudomonas* suşlarının antibiyotik duyarlılıkları, *ANKEM Derg* 2000;16:1.
3. Bouza E, Garcia-Garrote F, Cercenado E, Marin M, Diaz MS: *Pseudomonas aeruginosa*: a survey of resistance in 136 hospitals in Spain, *Antimicrob Agents Chemother* 1999;43:981.
4. Carmeli Y, Troillet N, Eliopoulos GM, Samore MH: Emergence of antibiotic-resistant *Pseudomonas aeruginosa*: comparison of risks associated with different antipseudomonal agents, *Antimicrob Agents Chemother* 1999;43:1379.
5. Cesur S, Albayrak F, Birengel S, Kolcu Z, Tekeli E: Çeşitli klinik örneklerden izole edilen *Pseudomonas aeruginosa* suşlarının karbapenem ve diğer beta-laktam antibiyotiklere duyarlılıkları, *Türk Mikrobiyol Cem Derg* 2002;33:203.
6. Demirci M, Yorgancıgil B, Arda M: Değişik klinik örneklerden izole edilen *Pseudomonas aeruginosa* suşlarının bazı antibiyotiklere duyarlılıkları, *ANKEM Derg* 2001;15:30.
7. Fass RJ, Barnishan J, Solomon MC, Ayers LW: In vitro activities of quinolones, β -lactams, tobramycin, and trimethoprim-sulfamethoxazole against nonfermentative Gram-negative bacilli, *Antimicrob Agents Chemother* 1996;40:1412.
8. Gilligan PH: *Pseudomonas* and *Burkholderia*, "Murray PR, Baron EJ, Pfaller MA, Tenover FC, Tenover FC (eds): *Manual of Clinical Microbiology*, 6. baskı" kitabında s. 509, ASM Press, Washington (1995).
9. Koçoğlu F, Saygı G, Bakıcı MZ: Klinik örneklerden izole edilen *Pseudomonas aeruginosa* suşlarının antimikrobik duyarlılıklarının belirlenmesinde agar difüzyon ve agar dilüsyon yöntemlerinin karşılaştırılması, *Mikrobiyol Bül* 1996;30:251.
10. Koneman EW, Allen SD, Janda WM, Scherckenberger PC, Winn WC: *Color Atlas and Textbook of Diagnostic Microbiology*, 5. baskı, s. 253, Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia (1997).
11. Koroğlu M, Durmaz B, Tekerekoğlu MS: Turgut Özal Tıp Merkezi'nde izole edilen *Pseudomonas* türlerinin aminoglikozitlere ve antipseudomonal sefalosporinlere karşı direnç durumu, *İnfeksiyon Derg* 1999;13:371.
12. Livermore DM: β -lactamases in laboratory and clinical resistance, *Clin Microbiol Rev* 1995;8:557.
13. National Committee for Clinical Laboratory Standards: Performance Standards for Antimicrobial Disk Susceptibility Testing; Eleventh Informational Supplement. NCCLS Document M100-S11 6, Wayne (2001).
14. Özgenç O, Urbarlı A, Erdenizmenli M, Fidan N, Arı A: *Pseudomonas aeruginosa* kökenlerinin çeşitli antimikrobiklere direnç oranlarının araştırılması, *İnfeksiyon Derg* 2002;16:179.
15. Pollack M: *Pseudomonas aeruginosa*, "Mandell GL, Bennett JE, Dolin R (eds): *Principles and Practice of Infectious Diseases*, 4. baskı" kitabında s.1980, Churchill Livingstone, New York (1995).
16. Shawar RM, MacLeod DL, Garber RL, Burns JL, Stapp JR, Clausen CR, Tanaka SK: Activities of tobramycin and six other antibiotics against *Pseudomonas aeruginosa* isolates from patients with cystic fibrosis, *Antimicrob Agents Chemother* 1999;43:2877.
17. Swenson JM, Hindler JA, Peterson RL: Antimicrobial agents and microbial testing, "Murray PR, Baron EJ, Pfaller MA, Tenover FC, Tenover FC (eds): *Manual of Clinical Microbiology*, 6. baskı" kitabında s. 1356, ASM Press, Washington (1995).
18. Topçu Willke A: Aminoglikozidler, "Topçu Willke A, Söyletir G, Doğanay M (eds): *İnfeksiyon Hastalıkları*" kitabında s. 143, Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul (1996).
19. Tsakris A, Pournaras S, Woodford N et al: Outbreak of infections caused by *Pseudomonas aeruginosa* producing VIM-1 carbapenemase in Greece, *J Clin Microbiol* 2000;38:1290.
20. Turgut H, Turhanoğlu M, Çetin ÇB, Yalçın AN: Hastane infeksiyonu etkeni *Pseudomonas aeruginosa* suşlarının bazı antibiyotiklere direnci, *İnfeksiyon Derg* 2000;16:63.
21. Vahaboğlu H: Çoğul dirençli Gram negatif-nonfermentatif basiller, *Hastane İnfeksiyonları Derg* 2000;4:222.
22. Yapar N, Erdenizmenli M, Gülay Z, Küçüküven Biçmen M, Yüce A, Yuluğ N: *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter* ve *Staphylococcus* türlerinin antibiyotik direnci, *İnfeksiyon Derg* 2000;14:507.